

C-C Motif Chemokine Ligand 2 Regulates Prostaglandin Synthesis and Embryo Attachment of the Bovine Endometrium during Implantation

尹, 治善

<https://hdl.handle.net/2324/4496101>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (農学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏名	ユン チサン			
論文名	C-C Motif Chemokine Ligand 2 Regulates Prostaglandin Synthesis and Embryo Attachment of the Bovine Endometrium during Implantation (着床期ウシ子宮内膜における CC モチーフケモカインリガンド 2 によるプロスタグランジン合成と胚接着の制御)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	山内伸彦
	副査	九州大学	准教授	高橋秀之
	副査	九州大学	准教授	鈴木貴弘

論文審査の結果の要旨

妊娠初期における胚の発育から胎盤形成に至る着床過程には、胚-母体間のクロストークが必須であると考えられる。近年、ウシ伸長期胚が分泌するインターフェロン (IFN) が子宮内膜の CC モチーフケモカインリガンド 2 (CCL2) 遺伝子の発現を誘導することが報告された。CCL2 は免疫調節や炎症プロセスに関与するだけでなく、様々な細胞において接着因子の発現やサイトカインの産生を制御することが報告されている。本研究では、ウシの胚-母体間クロストークの一端を明らかにすることを目的に、着床過程における CCL2 の機能解析を行った。

はじめに、生体における CCL2 受容体 (CCR2) の遺伝子発現について、子宮内膜組織および伸長期胚を用いて解析した。RT-PCR 解析の結果、両組織ともに CCR2 の発現が認められた。ついで、ウシ子宮内膜の上皮細胞 (BEE) と間質細胞 (BES)、およびウシ胚盤胞期胚由来の栄養膜細胞 (BT) において同様の解析を行った。その結果、全ての培養細胞において CCR2 の発現が認められた。これらの結果は、子宮内膜および伸長期胚が CCL2 の制御下にある可能性を示すものであった。

ついで、リコンビナントウシ CCL2 (rbCCL2) を用い、ウシ子宮内膜に対する CCL2 の作用について培養細胞を用いて解析した。rbCCL2 処理により、培養後の BEE と BES の細胞数、および増殖活性の指標である PCNA の発現がそれぞれ有意に上昇した。また、妊娠時の黄体機能の維持に関与するプロスタグランジン (PG) 合成に関して、PGE2 合成酵素 (PGES1, PGES2, PGES3) と PGF2 α 合成酵素 (AKR1A1, AKR1B1, AKR1C4) の遺伝子発現を RT-qPCR によって解析した。その結果、rbCCL2 処理により BEE では PGES2 と AKR1B1、BES では PGES3 と AKR1C4 の発現がそれぞれ有意に上昇した。さらに、PG トランスポーター遺伝子 (MRP4, PGT) の発現を調べた結果、rbCCL2 処理により両遺伝子の発現がそれぞれの細胞において有意に上昇した。これらの結果から、CCL2 が子宮内膜における PG 合成を促進するとともに、トランスポーターによる細胞間輸送を亢進させ、黄体の機能維持に関与することが示唆された。

BT の増殖活性に対する rbCCL2 の影響を調べた結果、PCNA の発現が有意に上昇した。また、BT が形成する小胞 (BTV) を用い、単層培養 BEE と共培養することによって、BTV と BEE の接着率を解析した。その結果、共培養 48 時間後の接着率は対照区で 10.4%であったのに対し rbCCL2 添加区では 26.2%と有意に高い値を示した。さらに、それぞれの細胞における接着分子 (OPN, SELL, ICAM-1, VCAM-1) の遺伝子発現を調べた。その結果、BTV と BEE の両細胞において rbCCL2 添加により ICAM-1 の発現が有意に増加した。これらの結果から、CCL2 が胚の増殖を促進すると

ともに、ICAM-1 を介して胚の子宮内膜上皮への接着を促進することが示唆された。

以上要するに、本論文は、ウシの着床過程における子宮内膜細胞の PG 合成および胚の子宮内膜への接着における CCL2 の生理的役割を明らかにしたものであり、動物繁殖生理学の発展に寄与する価値ある業績と認める。よって、本論文は博士（農学）の学位に値すると認める。